1 解説

放射線障害予防薬および治療薬

(放射線医学総合研究所) 色田 幹雄, 岡崎 雅彦

放射線被曝の直前に投与しておく、ある程度まで放射線障害を軽減することができる薬剤がある。腫瘍の放射線療法の場合のように、放射線被曝が予知されている場合は、この種の放射線障害予防薬の利用が可能であり、実際に臨床的な試みがなされている。

被曝後に投与して、放射線障害の治療を目的とする特効薬のようなものは存在しない。再生系組織の回復を促すためには、幹細胞の移植および幹細胞増殖因子の投与が有効であると思われる。

被曝前に服用して放射線障害を軽減する薬物(予防薬)および被曝後に服用して放射線障害からの回復を促す薬物(治療薬)を総称して、放射線防護薬と呼んでいる。体内に摂取した放射性核種の排泄を促す薬剤も広義に言えば放射線防護薬といえよう。

放射線防護薬の研究は、1960年代後半に最も盛んであったが、70年代に入ってから沈滞気味で今日に及んでいる。薬剤投与によって生体の放射線に対する抵抗力を高めることができるという発見がセンセーショナルであった反面、臨床的使用に供するに足る強力で低毒性の放射線防護薬が登場しなかったために、放射線防護薬への期待が次第に薄れたのである。しかし、放射線療法の進歩により腫瘍の治療例が増すにつれ、腫瘍周辺組織に不可避免的に生ずる放射線障害によってガン治療患者が悩まされるという症例が増す傾向にある。また、原子力産業の発展に伴い、特に TMI 事故以来、放射線防護薬への関心が再びたかまってきた。著者らは以前にも“総説”を書いたことがある⁽¹⁾⁻⁽³⁾が、今回求められたのを機会に、本稿ではこれらのまとめ直しをさせて頂くことにした。

I. 放射線障害予防薬

1. Cysteamine と WR-2721 の発見

電離放射線の生物作用を薬剤投与により緩和できることを初めて示唆したのは、W.M. Dale(1942)であった。カルボキシペプチダーゼやアミノ酸オキシダーゼの水溶液に硫黄コロイドやチオ尿素などを添加すると、X線による酵素の失活が防止できたのである。その後、チオグリコール酸、トリプトファン、グルタチオンなどの化合物によって、バクテリオファージが放射線から防護されることを L.C. Latarjet らが発見した(1948)。この報告は H.M. Patt らを触発し、実験動物

の放射線死が薬剤投与によって予防できるという発見を導引した(1949)。ラットに 875 mg/kg 体重(1匹当りにすると 100~200 mg)のシステイン($\text{NH}_2\text{CH}(\text{COOH})\text{CH}_2\text{SH}$)を5分ないし1時間前に静脈内注射すると、800RのX線全身照射後の生存率が13から87%に増加したというのが Patt らの報告の要点である。動物が死亡しない程度の量(0.1 mg/animal)の NaCN をマウスに腹腔内投与したところ、予期に反して放射線防護効果がみられたということを Z.M. Bacq らが報告したのも同じ1949年のことであった。組織内の酸素分圧が低下して、 HO_2^* ラジカル*の生成が減少することが青酸塩の放射線防護作用の原因であると考えられた。Bacq らは間もなく、システアミン($\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH}$)が放射線障害予防薬として非常に有効であることを発見した(1951)。生体アミンの研究からの連想がシステアミンの発見の緒となった由である。システアミンの場合も、システアミンの場合も、放射線照射の後に薬剤を投与したのでは、全く無効であった。これらの薬剤が放射線障害予防薬という名前では呼ばれるのは、このためである。エチルメルカプタン($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SH}$)やエチルアミン($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$)には、システアミンのような強い防護効力がないことも判明した。したがって、 NH_2 と SH が共存する必要があるといえる。

その後、世界各国で多数の研究者によって非常に多くの化合物の放射線防護作用が検討され、ある程度の放射線防護効果を示す化合物が数多く報告された。なかでも、アメリカの Walter Reed Army Institute of

Prophylactic and Therapeutic Agents for Radiation Injury, Mikio SHIKITA, Masahiko OKAZAKI.

(1980年 4月3日 受理)

* ヒドロパーオキシラジカルまたはハイパーオキシラジカルと呼ぶ場合もある。

Research で最も大規模な探索が行われた。この研究所で開発された **WR-2721** と呼ばれる化合物が、現在知られている最も有望な放射線障害予防薬である。この化合物の正式な化学名は、S-2-(3-aminopropylamino)ethylphosphorothioic acid hydrate で、化学構造は $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{S}\cdot\text{PO}_3\text{H}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ と表わすことができる。システアミンが基本骨格であること、SH 基がチオリン酸エステルとして隠蔽されていることなどが特徴である。吸湿性であるが、乾燥状態で貯えればきわめて安定で数年間の貯蔵に耐える。5% 程度の水溶液としても比較的安定で、室温で数時間放置してもほとんど変化しない。

2. WR-2721 の放射線障害予防効果

照射後30日以内に半数の動物を死亡させる放射線量を $LD_{50(30)}$ と書き表わす。動物の種や、系統や、年齢などによって相違があるが、C57BL という系統のマウスの成体では、 $LD_{50(30)}$ は約 750R である。このマウスに $60\mu\text{mol}$ のシステアミンを注射しておく、と $LD_{50(30)}$ が 1,500R になる。すなわち、同数のマウスを死亡させるのに 2 倍量の放射線を必要とする。対照群の $LD_{50(30)}$ と薬剤投与群の $LD_{50(30)}$ の比を線量修飾因子 (Dose Modification Factor(DMF)) または Dose Reduction Factor(DRF)) と呼んで、放射線防護効果の指標として使っている。 $60\mu\text{mol}$ のシステアミンの DRF が 2.0 であったのに対して、同じ条件下で $50\mu\text{mol}$ の WR-2721 を与えたときの DRF は 3.6 であった⁽⁴⁾。したがって、WR-2721 はシステアミンの約 2 倍の効力をもつと結論された。WR-2721 は血管を拡張させる性質をもっていて、注射後 1~2 時間で脾を肥大させる。WR-2721 がシステアミンよりも放射線防護効力が高いのは、このようにシステアミンにはない薬理学的作用を WR-2721 が所有しているからである。

WR-2721 の急性毒性に関する LD_{50} は、静脈内注射または腹腔内注射の場合、サル、イヌ、ラット、マウスなど動物の種によって差があるが、250~700 mg/kg 体重である。経口投与したときの LD_{50} は 800~1,000 mg/kg である。前述したマウスの実験で、放射線防護効果を示す WR-2721 の最少有効投与量がおよそ 100 mg/kg であるのに対して、マウスにおける急性毒性の LD_{50} は 700 mg/kg であるから、最少有効用量は 50% 致死用量の約 $1/7$ に相当する。最大効果を得るには 500 mg/kg を投与しなければならないので、毒性域と薬効域が充分離れているとはいえない。この種の放射線障害予防薬の使用上の難しさは、まさにこの点にある。

3. 放射線療法の副作用の防止

前にも述べたように、放射線障害予防薬は放射線被曝の前に投与しておかねば効力を示さない。WR-2721 も同様であって、放射線被曝が予期されているときにのみ WR-2721 の利用価値がある。腫瘍の放射線療法の際に、腫瘍周辺の正常組織が不可避免的に受ける放射線障害を防止するために WR-2721 のような防護薬を使うという場合には、放射線を照射する予定が明確にわかっているから、事前に薬剤を投与しておくことが可能である。前述した WR-2721 の防護効果は、放射線も薬剤も全身投与したときに観察された効果であった。腫瘍の放射線療法の場合は、放射線は腫瘍周辺に限定的に照射される。したがって、WR-2721 の臨床的応用を考える上で、局所的な照射に対しても防護効果を示すか否かが最初に問題とされた。そして、イヌやマウスに WR-2721 を静脈内注射または腹腔内注射した後に、腹部⁽⁵⁾ または頭部⁽⁶⁾ に局所的に放射線を照射したとき、皮膚や口内粘膜に生ずる放射線障害が無薬剤投与群に比較して軽度であることが確かめられた。静注した WR-2721 は唾液腺に集まりやすいことが知られている。頭部照射後の口内炎の発生の予防に WR-2721 が期待されているのは、このような理由に基づいている。

正常組織を防護すると同時に腫瘍も防護したのでは、所期の目的を果たすことができない。しかし、腫瘍組織は血管の発達が不十分な場合が多いので、薬剤投与後の適当な時期を選んで放射線照射を行えば、正常組織には防護薬がゆきわたっているが腫瘍には防護剤が到達していないので、放射線の腫瘍に対する選択的効果を高めることができる。皮下に乳腺腫をつくらせたマウスに ^{35}S 標識 WR-2721 を注射して、正常組織に比較して腫瘍には WR-2721 が分布し難いことを示した報告がある⁽⁷⁾。実際に、このような担ガン動物に WR-2721 を注射してから放射線を照射すると、骨髄細胞に関しては DRF 3.0 の防護効果が得られたが、腫瘍組織に関する DRF は 1.3 にとどまった⁽⁸⁾。この報告以外にも、WR-2721 の選択的防護効果を示した報告は種々あるが、腫瘍の種類や、薬剤投与と放射線照射の時間間隔などによって選択的作用の程度が異なってくるのは当然である。例えば、白血病細胞のような場合は肉腫の場合と異なり、WR-2721 の作用の選択性を期待し難い。

WR-2721 は組織においてエステラーゼにより加水分解を受けて SH 基が露出した後、初めて放射線防護効果を発揮する⁽⁹⁾。もし、このようなエステラーゼ活

性をもたない腫瘍があれば、WR-2721の防護を受けないはずである。しかし、現実にはエステラーゼ活性に関して正常組織と腫瘍の間に大きな差があるという報告は見当らない。

アミノチオール類は細胞成分に結合して細胞の増殖を阻害する作用をもっている⁽⁹⁾。NH₂基とSH基が共存することが細胞毒としての条件でもある。NH₂基やSH基をアルキル化すると、放射線防護作用が弱まると平行して細胞毒としての作用も弱まる⁽¹¹⁾。しかし、WR-2721を含めてアミノチオール類の細胞毒としての性質は、これらの薬剤を腫瘍患者に用いたとき、制ガンの目的に有利でこそあれ不利な性質としてあげつらうには当らない。細胞成分に結合することにより細胞毒性を示す以外に培養細胞を用いた実験では、アミノチオール類は高濃度のときよりも低濃度のときの方が細胞毒としての毒性が強いという奇妙な現象を示す。低濃度のときに限りH₂O₂を生成するからである⁽¹²⁾。カタラーゼが存在するので、生体内ではこの種の毒性は重大ではない。

4. 局所的使用の可能性

ガン患者に使用するとき、増殖細胞に対するWR-2721の細胞毒作用は制ガン剤としてむしろ有利である。しかし、放射線作業に従事する人達に、放射線障害の予防の目的でこの種の薬剤を使用するという場合には、薬剤のもつ細胞毒作用は不利である。したがって、万一の被曝に備えて、放射線障害予防薬を放射線作業者に使用するという場合には、実際に最も被曝の可能性のある身体部位に限定した薬剤投与を行うという使い方が望ましい。システアミンをユニベース(Parke Davis & Co.)のような軟膏基材に練りこんで皮膚に塗布することによって、皮膚を局所的被曝の障害から守ることが可能である⁽¹³⁾。WR-2721をこのような方法で使うには、チオリン酸エステルの型ではなく、SH基の露出した型で使う必要があるだろう。WR-2721の活性化が生じない可能性があるからである。いずれにしても、WR-2721を経皮的に使用したという報告は見当らない。

眼の水晶体も細胞再生系組織のひとつであって、放射線感受性が高い。なぜかマウスは特に白内障になりやすいが、ヒトでも放射線によって半年ないし1年後に白内障が生ずる。ラットの眼にジメチルスルホキシド((CH₃)₂S→O)を点眼しておく、放射線被曝後の白内障の発生を予防できることが報告された⁽¹⁴⁾。手足に塗布する軟膏や点眼剤として放射線障害予防薬を用いることは、特殊な放射線作業に関して考慮する

必要があるかもしれない。腫瘍の放射線療法の場合とは異なり、放射線作業者の場合は、はるかに微弱な線量率で長時間または反復して放射線を被曝するのであるから、WR-2721のような放射線障害予防薬を使用することが利益を与えるか否かは、急性照射動物実験の結果から判断をつけることは難しい。分割照射を行った場合でも、また線量が600 R/minでも、68 R/minでも、WR-2721の有効性に変わりはないという報告はあるが⁽⁵⁾、さらに低線量率の場合にも防護効果があるという確かな証拠はない。

5. わが国の現状

最近わが国では、京都大学医学部の菅原 努教授、関西医科大学の田中敬正教授、および東京通信病院の大島敏美部長を中心とするグループによって、WR-2721を腫瘍の放射線療法の際に臨床的に用いることが試みられている。頭頸部腫瘍の照射30分前に、100mgのWR-2721を静注し、口内炎に対して顕著な防護効果がみられた⁽¹⁵⁾。わが国での臨床研究に用いられたWR-2721は、YM-08310(フォステアミン®)という名前で山之内製薬が提供したものであり、全国11個所の施設で放射線療法を受けたガン患者73例について、臨床的な試験が行われて、有効性が認められた。

II. 放射線障害治療薬

1. 対症的治療薬

不慮の事故によって作業者が被曝した場合、可能な限り薬剤投与は行わないというのが治療の基本方針である。患者の再生系組織の自然回復を妨害することのないよう配慮する必要があるからである。しかし、現実の場合を考えると、全く無処置で経過を看るだけということでは済まないであろう。医師の慎重な判断に基づいて、感染の恐れのある場合は抗生物質、出血の恐れのある場合は止血剤、患者が極度に興奮している場合は鎮静剤や催眠剤、栄養補給に不安があるときはブドウ糖の点滴やビタミン剤の投与など、やむなく薬物療法を行わねばならぬことがあるに相違ない。外科的処置に伴う薬剤使用もあるだろう。しかし、これらの薬剤はいずれも対症的に使われる薬剤で、放射線障害の本質に係る薬物療法ではない。

同様のことは、腫瘍の放射線療法を受けた患者に副作用として生じた放射線障害についてもいうことができる。いうまでもなく、重大な放射線障害が生ずるような放射線療法を行うはずはないのであるが、腫瘍を破壊して患者の生命を救うためには、周辺の皮膚に火傷ができる程度のことはやむを得ない場合もあるだろ

う。この場合も、放射線火傷に特別な治療法というものには存在しない。

2. 本質的治療法

放射線障害は造血、消化管壁、皮膚など再生系組織の増殖細胞層の損傷にはかならない。したがって、例えば放射線によって生じた骨ずい障害は、他の原因、例えば制ガン剤や重金属中毒によって生じた骨ずい障害と基本的に異なるものではない。放射線障害からの回復を促進する特效薬が開発されたと仮定した場合、この薬物は他の原因によって生じた再生系組織の障害の回復にも役立つべき性質のものである。

障害を受けた再生系組織の回復を促進するための本質的治療法は、僅かに生き残った幹細胞の増殖を支援する処置を講ずることである。もし、幹細胞の生残数が不十分である場合は、他の正常個体のもつ幹細胞を移植する必要がある。幹細胞というのは、それぞれの再生系組織に特有な未分化の細胞で、自己増殖(幹細胞が幹細胞を生む増殖)を営む能力とともに、種々の機能細胞を生産する能力を兼有する基幹的な細胞である。増殖を反復している幹細胞は放射線や細胞増殖阻害物質の作用を最も受けやすい細胞である。再生系組織が障害を受けやすいのは、幹細胞の増殖が障害を受けやすいからである。すでに分化を終えて、特定の機能を営んでいる細胞は、一般に放射線や毒物に対して抵抗力が強い。幹細胞が増殖能を失うような条件下でも、機能細胞が機能を停止したり寿命が短くなったりすることは起らない。白血球が減少し始めるのは被曝後1~2日であるし、消化管壁の絨毛が消失して下痢が始まるまでも被曝後2~3日の潜伏期がある。被曝後の赤血球の減少が白血球の減少ほど深刻でないのは、赤血球が流血中で3ヵ月近い寿命をもっているからにはかならない。このように、再生系組織の障害の発現の時期と深刻さの程度は、それぞれの再生系に固有な幹細胞の放射線感受性と回復速度、ならびに機能細胞の寿命の長さの程度によって決定される。

幹細胞の自己再生的増殖を統御している機構については不明の点が多く、幹細胞が全く自発的に増殖するというを示した証拠はない。どの再生系についても、幹細胞の近辺には細網内皮系に所属すると思われる特殊な支持細胞が存在していて、幹細胞の増殖を可能にする微小環境を醸成している。現在の研究発展段階では、微小環境という言葉の生化学的内容は詳かでないが、極至近距離で作用するなんらかの化学的信号物質が介在する可能性は否定できない。

幹細胞が機能細胞を生むために行う指向性の増殖を

統御している化学的信号物質については、幹細胞の自己増殖統御の場合より研究が進んでいる。例えば、赤芽球が増殖分化して赤血球になる最終段階を統御している信号物質は、腎から分泌されるエリスロポイエチン(EPO)というシクロ糖蛋白である。白血球の中で最も数が多いのは好中球であるが、好中球の前駆細胞の増殖と分化を統御する信号物質もシクロ糖蛋白であって、コロニー形成刺激因子(CSF)という名前で呼ばれている。CSFは特定の器官で生産されるのではなく、心肝腎脾など体内の種々の器官内にCSF生産細胞(恐らくマクロファージ)が存在する。繊維芽細胞の増殖因子(FGF)についても、類似した構造をもつものが脳にも血小板内にも存在する。脳から分泌されたものが血小板に摂取されるということではなく、独立に似たものが別な場所でつくられるのであろう。EPOはホルモンと呼んでも不都合はないが、CSFやFGFのような細胞成長因子はホルモンの定義に該当しない点を多々もっている。しかし、広義にはこれらの因子もすべてホルモンの仲間である。

速度調節にアクセルとブレーキがともに必要であるように、再生系の細胞増殖統御にも促進因子(ホルモン)と阻止因子の両者が関与していると思われる。阻止因子はケイロン*という一般名で呼ばれている。ケイロンに関する研究はまだ不十分な点が多い。

再生系にはG₀状態(細胞分裂終了後、次の増殖過程を停止した状態)で遊休中の幹細胞予備群が存在する。この状態にある幹細胞は、増殖途上にある幹細胞よりも外的要因に対する抵抗力が強いと思われる。再生系組織が必要に応じて細胞生産を著しく拡大することができ、障害を与える要因に対してある程度までは生体が耐性を示すことができる理由のひとつとして、このような幹細胞予備群の存在は大きな寄与をしていると思われる。もし、上に述べたような種々の化学的信号物質を利用することによって、G₀状態にある幹細胞を能率よく動員することができれば、再生系の回復に役立つに相違ない。また逆に、増殖サイクル途上にある幹細胞を一時すべてG₀状態に追い込むことができれば、一時的に障害要因に対する抵抗力を増大させることができるであろう。前に述べたように、750R程度の全身照射をした場合、約半数のマウスは死ぬが、残りの半数は生き残る。1匹でも生き残る個体があるということは、少なくともその生残個体の示した水準までは、すべての個体の放射線耐性を高める

* chalone(カロンと訳す人もいる。)

ことが可能であることを示している。

1,000RのX線でマウスを全身照射すると、数週間以内に100%死亡する。開腹して脾を体外に引き出し鉛板で覆ってから照射すると、1,000RのX線を全身にあびても80%のマウスは生き残る。X線照射後直ちに脾を摘出すると、このような延命効果はみられない。しかし、照射後1時間以上経過すれば、もはや脾を切除しても延命効果は成立する。以上はL.O. Jacobsonらの発表した有名な実験結果である(1949)⁽¹⁸⁾。損傷を受けた骨髄に、無傷であった脾から造血幹細胞が移住して血球生産を営むのである。骨髄が障害を受けたことを脾がどのようにして認知するのか不思議であるが、ともかく被曝後1時間以内に脾からの救援は完了する。脾を鉛板で保護する代わりに、正常動物の脾または骨髄細胞を移植することによっても、被曝動物の生命を救うことができる⁽¹⁷⁾。また、被曝動物の体内に残った造血幹細胞の増殖を刺激することによっても、被曝動物の生存率を増加させることができる⁽¹⁸⁾。著者らの行なった実験でも、細菌内毒素を注射したマウスの肥大した脾から抽出した分子量20,000前後の物質を連続投与することによって、被曝マウスの生存率を増加させることができた⁽¹⁹⁾。このような実験結果は、放射線障害の本質的な治療法が現実的に可能であることを示している。著者らは微力ながら、この方向に向って、前述したCSFの研究に従事している⁽²⁰⁾。ご鞭撻賜りたく切願する次第である。

— 参 考 文 献 —

- (1) 色田幹雄, 松島美一: 医学のあゆみ, 39, 671 (1961).
- (2) 色田幹雄, 高木良成: 遺 伝, 25, 42 (1971).
- (3) 色田幹雄: ファルマシア, 11, 895 (1975).
- (4) YUHAS, J.M.: PROCTOR, J.O., SMITH, L.H.: *Radiat. Res.*, 54, 222 (1973).
- (5) ECHOLS, F.S., YUHAS, J.M.: *ibid.*, 66, 499 (1976).
- (6) UTLEY, J.F., KING, R., GIANISANTI, S.: *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 4, 643 (1978).
- (7) UTLEY, J.F., MARLOWE, C., WADDELL, W.J.: *Radiat. Res.*, 68, 284 (1976).
- (8) PHILLIPS, T.L., KANE, L., UTLEY, J.F.: *Cancer*, 32, 528 (1973).
- (9) HARRIS, J.W., PHILLIPS, T.L.: *Radiat. Res.*, 46, 362 (1971).
- (10) APFFEL, C.A., WALKER, J.E., ISSARESCU, S.: *Cancer Res.*, 35, 429 (1975).
- (11) TAKAGI, Y., et al.: *Radiat. Res.*, 42, 79 (1970).
- (12) TAKAGI, Y., et al.: *ibid.*, 60, 292 (1974).
- (13) LOWRY, R.O., BAKER, D.G.: *Radiology*, 105, 425 (1972).
- (14) HAGEMANN, R.F., EVANS, T.C., RILEY, E.F.: *Radiat. Res.*, 44, 368 (1970).
- (15) 田中敬正: 放射線影響学会抄録, p.203 (昭54).
- (16) JACOBSON, L.O., et al.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 70, 740 (1949).
- (17) MAKINODAN, T.: *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 92, 174 (1956).
- (18) REICHARD, S.M.: *Radiology*, 89, 501 (1967).
- (19) TSUNEOKA, K., TAKAGI, Y., SHIKITA, M.: *J. Radiat. Res.*, 18, 102 (1977).
- (20) ONODA, M., et al.: *J. Cell. Physiol.*, (1980), 印刷中.

欧米・カナダ・インドにおける重水濃縮および トリチウム分離技術に関する調査団・参加者募集

わが国において重水炉燃料サイクルの自立上、必要な重水の自国製造技術、原子力施設よりのトリチウム除去技術および核融合研究用高純度トリチウムの製造技術はみな、それぞれ早急に解決せねばならぬ重要な問題であります。

この機に当り本会では、上記の問題をかかえている欧米・カナダ・インドを訪れ、わが国の水素同位体分離・濃縮技術を紹介するとともに各国研究者、技術者と討論し、海外の技術を調査する目的で本調査団を企画しました。

本調査団はわが国の重水濃縮、トリチウム除去・濃縮技術の開発に大いに寄与するものと考えられます

ので、会員各位のご参加を期待します。

「欧米・カナダ・インドにおける重水濃縮およびトリチウム分離技術に関する調査団」

団長 (動力炉・核燃料開発事業団嘱託, 工学博士) 清水正巳氏
期 間 1980年9月21日(日)~10月9日(木)

(19日間)

訪問先 米国・カナダ・西ドイツ・スイス・フランス・インド等の国公立機関および私企業訪問

申込締切 所定申込書により1980年7月末日

参加費用 130万円

問合せ先 本会事務局宛(募集要項は本会事務局にあります)